

氏 名	釜 付 祐 輔
授 与 し た 学 位	博 士
専 攻 分 野 の 名 称	医 学
学 位 授 与 番 号	博 甲 第 5883 号
学 位 授 与 の 日 付	平成31年3月25日
学 位 授 与 の 要 件	医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学 位 論 文 題 目	Possible reparative effect of low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) on injured meniscus (低出力パルス超音 波 (LIPUS) が損傷半月板に及ぼす修復効果)
論 文 審 査 委 員	教授 大橋俊孝 教授 千田益生 准教授 寶田剛志

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

線維軟骨から成る半月板は、辺縁 1/3 は血流を認めるが、残りの inner 領域は無血行野で治癒しづらく関節軟骨様の特徴を示す。我々は、CCN family member 2/結合組織成長因子(CCN2/CTGF)が軟骨細胞増殖・分化促進および軟骨修復作用を示すこと、低出力パルス超音波(LIPUS)刺激により軟骨細胞に CCN2 の遺伝子発現とタンパク質産生が誘導することを見出ししてきた。今回、LIPUS による半月板修復効果を検証した。ヒト半月板培養細胞に対する LIPUS 刺激により、inner 細胞では CCN2 の遺伝子発現とタンパク質産生および SOX9 の発現が上昇し、outer 細胞では CCN2 発現上昇および遊走促進効果が認められた。さらにラット膝に対する LIPUS 刺激により、*Ccn2*、軟骨マトリックス成分および *Vegf* の遺伝子発現が上昇した。また、ラット膝外側半月板断裂に対する 4 週間の LIPUS 刺激により修復が促進された。以上の結果から、LIPUS は半月板 inner 領域においては CCN2 などの軟骨修復因子を誘導することで細胞外基質産生を亢進し、outer 領域では細胞遊走や血管新生を促進することで半月板修復効果を示すことが示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

線維軟骨から成る半月板は、外辺縁 1/3 は血流を認めるが、残りの inner 領域は無血行野であることから断裂した場合の治癒は不良である。また、半月板損傷は変形性膝関節症(OA)の主な危険因子でもあり、非侵襲的な治癒促進法の開発は医療上も求められている。

本研究では、損傷半月板において、低出力パルス超音波(LIPUS)刺激により outer 領域では細胞遊走の促進や VEGF の発現によって血管新生が促進され、inner 領域では軟骨分化マーカーである SOX9 や軟骨修復マーカーである CCN2 などの誘導により細胞外基質合成が亢進することで半月板修復が促進されることを示した。

委員から、ラットでは半月板の修復は早いけどヒトではなかなか修復しないと指摘があった。本研究では、ヒトの場合手術で半月板を縫合することは必要だが、そうすれば修復を促進する効果は期待される。また、早期の OA の軟骨修復にも適用が期待されると回答した。

本研究は、損傷半月板の治癒を非侵襲的に LIPUS を用いて促進させる治療法の開発とその治療メカニズムについて、重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。